

ANNÉE 1943

N° 219

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre JACOB

Né le 4 Décembre 1916, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

28 JUIN 1943

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES SÉRUMS CANCÉREUX**

L'ACCROCHAGE GLUCIDO-PROTIDIQUE

**Particularité réactionnelle du sérum cancéreux
à l'hyperglycémie provoquée**

Président : M. PASTEUR VALLÉRY-RADOT, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1943

ANNÉE 1943

N°

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre JACOB

Né le 4 Décembre 1916, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES SÉRUMS CANCÉREUX

L'ACCROCHAGE GLUCIDO-PROTIDIQUE

Particularité réactionnelle du sérum cancéreux
à l'hyperglycémie provoquée

Président : M. PASTEUR VALLERY-RADOT, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1943

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale.....
 Chimie médicale.....
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie et thérapeutique générale.....
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale.....
 Anatomie pathologique.....
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale.....
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive.....
 Médecine légale.....
 Histoire de la médecine et de la chirurgie.
 Pathologie expérimentale et comparée....
 Hydrologie thérapeutique et climatologie.

Clinique médicale.....

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants.....
 Clinique des maladies mentales et des ma-
 ladies de l'encéphale.....
 Clinique des maladies cutanées et syphi-
 litiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses.....

Clinique chirurgicale.....

Clinique ophtalmologique.....
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements.....

Clinique gynécologique.....
 Clinique chirurgicale infantile et ortho-
 pédie
 Clinique thérapeutique médicale.....
 Clinique oto-rhino-laryngologique.....
 Clinique thérapeutique chirurgicale.....
 Clinique propédeutique.....
 Clinique de la Tuberculose.....
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-
 dulte
 Clinique cardiologique
 Clinique de neuro-chirurgie
 Assistance Médico-Sociale.....

Professeurs sans chaire.....

ROUVIÈRE.
 LÉON BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI
 GASTINEL.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 CHALEROL.
 PETIT-DUTAILLIS.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 AUBERTIN.
 TANON.
 DUVOIR.
 LIAN.
 HENRI BENARD.
 CHIRAY.
 ABRAMI.
 FIESSINGER.
 HARVIER.
 PASTEUR-VALLERY-RADOT.

CATHALA.
 ROBERT DEBRÉ.

LEVY-VALENSI.

GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CADENAT.
 MONDOR.
 QUENU.
 BROCC.
 VELTER.
 CHEVASSU.
 COUVELAIRE.
 LEVY-SOLAL.
 PORTES.
 MOCQUOT.

LEVEUF.
 LOEPER.
 LEMAITRE.
 SENEQUE.
 M. VILLARET.
 TROISIER.

MATHIEU.
 DONZELOT.
 CLOVIS VINCENT.
 N...
 DOGNON.
 GIROUD.
 HAZARD.
 JAYLE.
 JOANNON.
 OLIVIER.
 VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Pathologie chirurgicale.. AMELINE.
 Pathologie médicale.... BARIETY.
 Pathologie médicale BERNARD ETIENNE
 Hydrologie..... BESANCON JUSTIN.
 Bactériologie..... BONNET.
 Pathologie médicale.... BOULIN.
 Pathologie médicale.... BROUET.
 Histologie BULLIARD.
 Pathologie médicale.... CACHERA.
 Anatomie CORDIER.
 Pathologie médicale ... COSTE.
 Urologie COUVELAIRE.
 Anatomie pathologique DELARUE.
 Pathologie médicale DELAY.
 Physique DESGREZ H.
 Médecine légale DESOILLE.
 Obstétrique DIGONNET.
 Physique DOGNON.
 Pathologie chirurgicale FEVRE.
 Pathologie chirurgicale. FUNCK-BRENTANO
 Parasitologie GALLIARD.
 Pathologie médicale.... GARCIN.
 Anatomie pathologique .Mlle GAUTHIER-VILLARS

MM.

Pathologie médicale.... DE GENNES.
 Pathologie médicale.... HAGUENAU.
 Obstétrique LACOMME
 Obstétrique LANTUEJOUL.
 Parasitologie LAVIER.
 Pathologie médicale LELONG.
 Pathologie expérimentale LEMAIRE.
 Pathologie médicale ... LENEGRE.
 Pharmacologie Mlle J. LEVY.
 Pathologie médicale MARCHAL.
 Pathologie chirurgicale MENEGAUX.
 Pathologie médicale ... MOLLARET.
 Pathologie médicale MOUQUIN.
 Pathologie chirurgicale . PATEL.
 Pathologie chirurgicale .
 Ophtalmologie RENARD.
 Physiologie RICHET.
 Pathologie chirurgicale .
 Pathologie chirurgicale . SICARD.
 Pathologie médicale SOULIE.
 Obstétrique SUREAU.
 Pathologie médicale TURPIN.
 Pathologie chirurgicale . WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pathologie chirurgicale.. ALGLAVE.
 Physiologie CHAILLEY-BERT
 Obstétrique GUÉNIOT.
 Pathologie chirurgicale.. HEITZ-BOYER.
 Anatomie pathologique.. HUGUENIN.

MM.

Obstétrique LE LORIER.
 Parasitologie NEVEU-LEMAIRE.
 Obstétrique VAUDRSCAL
 Médecine légale..... PIEDELIEVRE.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE. BRULÉ. CHABROL. CHEVALIER. LAROCHE G. MOREAU. SEZARY.	} Clinique médicale.	BASSET. GATELLIER. de GAUDART d'ALLAINES MOULONGUET MOURE.	} Clinique chirurgicale
MM. ECALLE VIGNES	} Clinique obstétricale.		

V. — CHARGES DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Stomatologie	DECHAUME.
Puériculture	N...

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

In memoriam.

*Je lui dois tout. Puisse son
souvenir et son exemple guider
toute ma carrière médicale.*

A MA FEMME

*Dont le dévouement inlas-
sable et l'immense tendresse
ont permis la fin de mes étu-
des médicales.*

*Témoignage d'amour et d'in-
finie reconnaissance.*

A MES ENFANTS

*Que j'unis dans le même
amour.*

A MA MERE

*Dont l'affection fut sans éga-
le, et qui m'a inlassablement
soutenu dans les années diffi-
ciles, en témoignage de mon
profond amour filial et de mon
extrême gratitude.*

A MON FRERE ET A MA SŒUR

A MES AMIS

AUX MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PASTEUR VALLERY-RADOT

Professeur de clinique médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Bichat
Commandeur de la Légion d'Honneur
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui m'a fait le grand hon-
neur d'accepter la présidence
de cette thèse, en témoignage
de respectueuse reconnaissance.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR DE VADDER

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Ancien Chef de clinique de la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien Chef des Services de Chirurgie
de l'Hôpital de Saint-Denis

*Qui durant deux années
d'Internat n'a cessé de me pro-
diguer son enseignement et ses
conseils.*

*En témoignage de vive grati-
tude et de respectueuse affec-
tion.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY
MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNEO
MONSIEUR LE PROFESSEUR RAMON
MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT
MONSIEUR LE PROFESSEUR PORTES
MONSIEUR LE PROFESSEUR OKINCZYC

Externat

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBoullet
MONSIEUR LE DOCTEUR MADIER
MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ BLOCH

Internat de l'Hôpital de Saint-Denis

MONSIEUR LE DOCTEUR DE VADDER
MONSIEUR LE DOCTEUR PERRIN
MONSIEUR LE DOCTEUR SAGAUT

A MONSIEUR LE DOCTEUR DELAFONTAINE

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin Chef des Services de Médecine
de l'Hôpital de Saint-Denis

En témoignage de vive reconnaissance pour l'amitié qu'il m'a toujours montrée et l'aide qu'il m'a apportée pour la réalisation de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CAMENA D'ALMEIDA

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Médecin Assistant de l'Hôpital de Saint-Denis

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse. Qu'il veuille bien trouver ici toute ma gratitude et ma vive reconnaissance, pour les encouragements incessants et l'amitié qu'il m'a constamment prodigués.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PERRIN

Chirurgien de l'Hôpital de Saint-Denis

En témoignage de respectueuse affection.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DE PERETTI DE LA ROCCA

Accoucheur de l'Hôpital de Saint-Denis

A MESSIEURS LES DOCTEURS

DANSAERT, BRUNET, SCHRAPP et BRUNETON

Médecins-Assistants et Chirurgien assistant
de l'Hôpital de Saint-Denis

A MES COLLEGUES
DE L'INTERNAT DE SAINT-DENIS

INTRODUCTION

Depuis la découverte par Claude BERNARD de la fonction glycogénique du foie, nombreuses furent les recherches sur la glycémie, et en particulier sur la surcharge glycogénique des éléments néoplasiques.

Sans vouloir reprendre les recherches qui ont bien mis en valeur les variations du sucre sanguin chez les cancéreux (POLONOWSKY, REDING, SANNIE, PEYRE), nous avons étudié les variations de la protidémie au cours de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée.

Monsieur le Docteur CAMENA D'ALMEIDA, médecin assistant du service de GASTRO-ENTÉROLOGIE de l'Hôpital de Saint-Denis, a attiré notre attention sur le fait que *la courbe d'hyperglycémie, s'accompagne fréquemment d'une élévation parallèle de la courbe de protidémie*. Qu'il nous soit permis de le remercier ici de l'aide et de la confiance qu'il nous a témoignées pour la réalisation de ce travail.

C'est sur ses conseils, et à la suite de son article dans l'hebdomadaire « *Paris Médical* », que nous avons choisi ce terme « d'accrochage glucido-protidique » pour désigner cette réaction particulière du sérum cancéreux.

L'ingestion de glucose chez les cancéreux, nous a

permis d'observer l'élévation du taux des albumines sériques : une élévation semblable n'a pas pu être observée chez d'autres malades chirurgicaux ou médicaux. La moyenne du taux d'accrochage glucido-protidique a été de 4,80 pour les dix observations de sérums cancéreux que nous avons pu réunir.

Chez nos autres malades non néoplasiques, le taux des protides reste normal, et tend parfois même à baisser : réaction toute différente de celle observée sur les sérums cancéreux.

Les sujets faisant l'objet de nos observations ont tous été atteints de cancers vérifiés anatomo-pathologiquement (nous en donnerons plus loin le compte rendu) ou par un examen nécropsique.

La consultation de GASTRO-ENTÉROLOGIE de l'Hôpital nous a fourni pour la plupart des néoplasmes du tube digestif.

Nos mesures ont été faites par la méthode réfractométrique, grâce à l'obligeance de Monsieur le Docteur PEYRE, Chef de laboratoire à l'INSTITUT DU CANCER.

Cependant sur les conseils du Docteur DELAFONTAINE, notre maître à l'Hôpital, nous avons demandé à la chimie la vérification de quelques-uns de ces résultats : la concordance de nos résultats nous a permis de nous en tenir à cette première méthode plus simple et plus rapide. Qu'il nous soit permis de remercier ici Monsieur le Docteur DELAFONTAINE, chef des services de médecine de l'Hôpital de Saint-Denis, de sa bienveillance et de ses conseils, sans lesquels ce travail n'eut pas été possible.

Nos remerciements vont également à Monsieur RAOUL, Pharmacien-chef de l'Hôpital, directeur de la section de biochimie de l'INSTITUT des RECHERCHES d'HYGIÈNE de PARIS, pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée à ce sujet, malgré la surcharge de travail de son Laboratoire hospitalier.

Cette réaction d'accrochage glucido-protidique ne nous a pas paru suffisamment expliquée par la simple augmentation du sucre protidique (augmentation bien connue et décrite par RATHERY et ses élèves).

Le parallélisme ou plus exactement la tendance vers une augmentation y synchrone de la glycémie et de la protidémie totale nous semble être un phénomène différent de cette simple augmentation protidique du sucre des sérums cancéreux.

Il est intéressant de noter cette variation particulière de la courbe de protidémie après ingestion de sucre, qui, sans vouloir prétendre être un élément du diagnostic pouvait cependant s'y ajouter comme une simple et intéressante orientation.

HISTORIQUE

LA CELLULE CANCÉREUSE ET LE TERRAIN CANCÉREUX.

Depuis la connaissance de la fonction glycogénique du foie, de nombreux travaux furent entrepris sur la glycémie.

C'est FREUND qui signale, en 1885, l'existence de l'infiltration glycogénique dans les cellules néoplasiques.

A la suite de cette première notion de l'hyperglycémie chez les cancéreux, en 1890, TRINCKLER concluait de ses travaux : « l'hyperglycémie existe toujours dans le cancer, et n'est pas liée à la cachexie ».

BRAULT a montré que cette richesse en glycogène est une fonction essentielle des tissus en croissance : tissus embryonnaires, tissus néoformés surtout, malins, chez lesquels elle se développe avec le maximum d'intensité.

Cette fonction différencie les processus néoplasiques des processus infectieux ou toxiques qui provoquent la disparition du glycogène de tous les éléments qui en contiennent normalement.

Les travaux essentiels de WARBURG, de ROUSSY, de CRUCIUN, de BLANCHETIÈRE, ont confirmé l'existence de

cette surcharge glycogénique des éléments tumoraux et une production exagérée d'acide lactique à leur niveau.

Signalons toutefois, que LAHM ne décèle pas de glycogène dans certains cancers utérins.

De nombreux travaux ont donc confirmé la relation existante entre l'accumulation de glucides dans la cellule et sa rapidité de croissance.

Ces faits locaux étant acquis, et considérés comme un caractère propre de la cellule cancéreuse, on rechercha s'il n'existait pas un trouble du métabolisme général ou de la régulation des hydrates de carbone dans l'organisme tout entier. C'est sous l'impulsion de REDING que l'on rejeta cette conception stérile du cancer, envisagé comme une tumeur croissant chez un individu normal et sans plus de rapport avec ce sujet que n'en aurait un individu sain :

« Cette preuve capitale au point de vue doctrine, est basée sur un ensemble de faits nombreux, variés et concordants qui ont leur origine dans trois ordres d'observations : celles du cancer expérimental, celles de l'influence de l'hérédité, et enfin celles tirées des faits statistiques » (REDING).

LA GLYCÉMIE DE BASE CHEZ LES CANCÉREUX.

Ses modifications.

D'ailleurs les résultats acquis furent souvent contradictoires. Y a-t-il chez les cancéreux une modification du taux de base de la glycémie ?

ROHDENBURG, BERNHARDT et KREHBIEL signalent l'hypoglycémie chez 80 % des sujets.

Beaucoup plus nombreux furent les partisans de la thèse de l'hyperglycémie.

FREUND affirme l'existence d'une hyperglycémie à 33 % et en tire des conséquences thérapeutiques. Le travail de FREUND fut d'ailleurs repris en 1936 par BENDE et KROTZ.

RAFFO et RIVAROLA, en 1923, signalent l'hyperglycémie dans les cancers digestifs.

POUR LENOIR, RICHEL fils, MATHIEU DE FOSSEY (1923), l'hyperglycémie surviendrait en période avancée des cancers et redeviendrait ensuite normale à la période de cachexie.

REDING choisit ses sujets afin de n'enregistrer que les modifications sanguines propres à la maladie cancéreuse; il en conclut à une élévation de la glycémie normale.

WAREMBOURG conclut à une hyperglycémie légère mais indépendante du siège et de la nature histologique de la tumeur.

SENDRAIL étudiant la glycémie chez le lapin badi-geonné au goudron, conclut de ses recherches: que la cancérisation est toujours accompagnée d'une hyperglycémie. Cette augmentation est si importante que dans la plupart des cas elle atteint et dépasse une valeur double de sa valeur primitive. Cet auteur signale un fait qui mérite de retenir notre attention: cette hyperglycémie cède si le néoplasme régresse.

Actuellement et sous l'influence de REDING, il semblerait que les processus tumoraux locaux ont sur le

métabolisme des glucides une influence nulle et en conclusion la glycémie de base ne présenterait guère de modifications importantes chez les cancéreux.

PÉRIODE DE L'HYPERGLYCÉMIE PROVOQUÉE.

Le principe de la réaction consiste à faire absorber au sujet 50 grammes de glucose (le sujet étant à jeun et au repos depuis dix à douze heures). On fait un prélèvement de sang avant l'ingestion de sucre, puis ensuite de 30 minutes en 30 minutes. (30 minutes, 1 heure, 1 heure 1/2). Chez le sujet normal, la courbe atteint son maximum au bout de trente minutes pour décroître ensuite et redevenir à son taux normal en deux heures.

Chez les porteurs de tumeurs néoplasiques, les réactions à la suite de cette épreuve apportèrent des résultats beaucoup plus intéressants que la simple étude de la glycémie de base.

Chez les malades néoplasiques, ROHDENBURG, BERNHARDT et KREHBIEL, notent que l'élévation de la courbe est bien plus considérable: en effet, elle n'atteint son maximum qu'au bout de 1 h. 30 et pour revenir à la normale, met un temps de trois à quatre heures.

Leurs constatations se vérifient dans de nombreux cas de carcinomes et un cas de sarcome. La localisation de la tumeur n'influence nullement les résultats.

En 1920, FRIENDENWALD et GROVE observent exactement les mêmes variations de la courbe d'hyperglycémie dans 32 cas de carcinomes digestifs, et en 1922, dans 72 cas sur 75.

Ce retard dans le retour à la normale de l'hyperglycémie provoquée est de même mis en évidence par GYTROMBERG, qui étudie le quotient glycémique dans 10 cas de cancers.

SCHERK arrive encore au même résultat: sur 15 malades atteints de cancers digestifs, il y eut 13 cas qui présentèrent une anomalie de la courbe d'hyperglycémie.

Mais c'est REDING qui dans son étude « TERRAIN CANCÉREUX et CANCÉRISABLE » faisant porter ses observations sur 61 cas différents, nous apporte la conclusion définitive, tout au moins à cette date:

a) Soixante fois sur 61, la hauteur de la flèche d'hyperglycémie a dépassé 0,40, et elle est en moyenne 4 fois plus élevée chez les sujets porteurs de tumeurs cancéreuses, que chez les sujets normaux.

b) Le point culminant de la courbe est atteint chez les cancéreux beaucoup plus tardivement que chez les sujets sains.

Dans 80 % des cas elle atteint son maximum 60 minutes après.

c) Enfin, le retour à l'état normal est notablement ralenti.

Postérieurement aux travaux de REDING, FOESTER A. et FOESTER C. trouvèrent la réaction positive dans le cancer mais la trouvèrent également positive dans d'autres affections.

Résultats identiques pour GAVRILA et SPARCHEZ, FREUND et REVERSEZ.

Expérimentalement, Mademoiselle POURBAIX déclare n'avoir jamais trouvé de modifications dans le

sang des animaux qui badigeonnés au goudron ne firent aucune tumeur.

Par contre, la courbe d'hyperglycémie chez les animaux rendus cancéreux lui permit de conclure à un trouble similaire à celui précédemment décrit, dans le métabolisme des glucides.

L'épreuve de l'hyperglycémie provoquée semblait devoir apporter au diagnostic du cancer un élément capital.

Il en était comme la plupart des réactions humorales: elle ne pouvait à elle seule déterminer un diagnostic. En effet, en 1923 et en 1927, LE NOIR, MATHIEU DE FOSSEY et GOIFFOON montrent que cette épreuve ne donne pas de résultats constants dans le cancer.

Dans quelques cas, la réaction ne subit pas la variation attendue, tant pour l'élévation de la courbe qui ne se produit pas anormalement, tant pour la durée de celle-ci qui n'est pas prolongée.

D'autre part, la fonction glyco-régulatrice contrôlant tout le métabolisme des glucides, on devait s'attendre à ses modifications dans d'autres affections.

Chez les diabétiques, les travaux de LABBÉ et BAUDOUIN ont montré que les anomalies de la courbe sont bien plus accentuées que chez les néoplasiques.

INTROZZI et DAVIES signalent des variations semblables de la courbe chez les diabétiques.

L'hyperthyroïdie tout au moins pour CERDONA et CAMPS s'accompagne, lorsque le métabolisme de base dépasse + 30 %, d'une courbe spéciale.

En résumé, nous concluerons avec REDING :

« ...Il n'en est pas moins vrai cependant qu'en général, chacun de ces états présente une courbe à caractères définis et différents de celle du cancer.

« Si la généralité de ce symptôme, la constance de ces caractères pathologiques, et les altérations dont il témoigne, en font un élément important dans la détermination de l'habitus cancéreux, on doit admettre cependant que ce symptôme ne pourrait déterminer à lui seul un diagnostic. »

L'INDICE CHROMIQUE RÉSIDUEL.

Le métabolisme intermédiaire des glucides est représenté d'une façon plus fidèle par l'indice chromique résiduel: (I. C. R.).

Monsieur POLONOWSKY et WAREMBOURG, après de longs travaux sur le rapport entre l'I. C. R. et l'indice chromique glucosique (I. C. G.) ont montré qu'il était entre 0,30 et 0,60.

Sans décrire ces travaux, sachons que l'I. C. G. exprime en indice chromique la quantité totale de sucre contenu dans le plasma, quantité toujours inférieure à l'indice chromique total d'une quantité qui constitue l'I. C. R.

Chez les cancéreux, l'I. C. R. est plus élevé. Il diminue lorsque le malade opéré est en voie de guérison.

Cette méthode plus commode, et dont la mesure est plus simple, est sujette cependant aux critiques formulées pour l'épreuve d'hyperglycémie. (Autres affections non néoplasiques avec I. C. R. augmenté, inconstance des résultats, etc...)

Un dernier mot sur les méthodes d'ABDERHALDEN (Meiostagmin-réaction: abaissement de la tension superficielle) et les réactions de complément qui sont très infidèles.

Enfin une dernière série de réactions voudrait se servir des propriétés lytiques des sérums cancéreux: malheureusement ces réactions très sensibles ne sont pas spécifiques.

HYPERPROTÉIDOGLYCÉMIE.

Dans le sang à côté du sucre libre il existe un sucre combiné aux substances protidiques.

RATHERY, BIERRY, BROCA et Mademoiselle LEVINA ont montré que l'hyperprotéidoglycémie des cancéreux est nettement plus élevée que la hausse du sucre libre et que cette élévation est constante (dépassant souvent 2 grammes).

Le phénomène que nous voulons décrire est comparable mais différent.

TRAVAUX PERSONNELS

Il nous a paru intéressant de noter ce que devenait le taux des protides après avoir provoqué l'hyperglycémie par ingestion de glucose.

TECHNIQUE DE LA MÉTHODE.

Quelle quantité de glucose fallait-il faire absorber au sujet ?

Nous avons suivi les conseils donnés par REDING, qui pour apprécier la « flèche d'hyperglycémie » de la façon la plus nette, conseille de faire absorber au sujet une quantité minima de glucose (50 gr.).

Nous nous sommes donc arrêtés à ce chiffre : les doses plus élevées amenaient souvent des nausées chez les malades et constituaient une excitation trop violente du système glyco-régulateur. Cependant on a employé souvent des quantités de 100 à 200 gr.

Quelle quantité d'eau de dilution fallait-il employer ?

La question nous a paru avoir son importance.

Monsieur le Docteur CAMENA D'ALMEIDA constata que la dilution diminue beaucoup notre réaction d'accrochage protidique.

Une erreur d'expérimentation nous a fait administrer, dans un cas, chez Monsieur P., 50 gr. de glucose dans 500 cc. d'eau. La courbe protidique est restée immuable à 0,87 ‰.

La quantité d'eau que nous employons est de 60 cc. C'est là le minimum possible pour obtenir une bouillie dont l'ingestion soit acceptable.

Au-dessous de cette quantité il est impossible au malade d'absorber le glucose sans dégoût. *Le sujet absorbe donc 50 gr. de glucose dans 60 cc. d'eau distillée: une première prise de sang est faite immédiatement après l'ingestion, puis deux autres 60 et 90 minutes plus tard.* Le sang est recueilli dans un tube à hémolyse, à raison de 4 cc. environ: dès la coagulation, les mesures chimiques peuvent être pratiquées et bien entendu, les mesures plus faciles et commodes de réfractométrie.

De quelle façon allons-nous prélever le sang nécessaire ?

La simple ponction veineuse au pli du coude avec une aiguille très fine, nous a paru de loin la méthode la plus simple, la moins désagréable pour le sujet, et la plus fidèle.

La prise du sang à la pulpe du doigt apportait, contre toute attente, de nombreuses difficultés et erreurs. La récolte du sang est difficile: l'écoulement du sang insuffisant et coagulation trop rapide, etc... De plus, REDING dit : « La douleur occasionnée par la ponction à la pulpe du doigt est suffisante pour provoquer de l'hyperglycémie, et le liquide ainsi obtenu est un mélange de sang artériel et veineux et de lymphes en quantités variables.

De plus, FOESTER a conclu de ses analyses, que si le taux de la glycémie à jeun est sensiblement le même dans le sang pris au doigt et à la veine, il n'en est plus de même après l'ingestion du sucre; la glycémie à la pulpe étant toujours supérieure à celle de la veine.

Malgré l'innocuité des ponctions veineuses, nous avons cherché à en réduire le nombre. Lorsque nous avons étudié les deux courbes d'hyperglycémie et d'hyperprotidémie, nous avons fait au moment de l'ingestion de glucose, deux prises de sang: l'un oxalaté, l'autre sans préparation. Nous avons voulu alors pratiquer des mesures réfractométriques sur le plasma oxalaté; les résultats ne nous ont pas donné satisfaction.

Nous avons pratiqué par la suite des prélèvements de sang (plasma et sérum) de 1/2 heure en 1/2 heure (cf courbe des cas K IV et K IX) sans importuner grandement le malade.

Comment allions-nous mesurer le taux des protides ?

Le laboratoire hospitalier de l'Hôpital de Saint-Denis nous a pratiqué quelques mesures de glycémie et surtout quelques dosages chimiques de nos protides.

DOSAGE DES PROTIDES :

Technique de la méthode d'ADNOT.

Séparation au CO_2 .

Instrumentation:

Tubes à centrifuger tarés.

Soluion d'alcool acétone à parties égales.

Technique:

On met un centimètre cube de sérum dans un tube à centrifuger taré.

On ajoute quelques centimètres cubes de la solution alcool acétone jusqu'à remplir presque entièrement le tube.

Il se forme alors un précipité abondant. On centrifuge, puis on laisse décanter. On recueille alors un liquide clair : on porte à l'étuve à 100°.

Ensuite la solution est mise à refroidir au dessiccateur, il ne reste plus qu'à peser ; on obtient le résultat en mmgr. par centimètre cube. On ramènera au litre.

Mais la surcharge de travail donnée à ce laboratoire (déjà très surmené) par la mesure de ces nombreuses glycémies, nous a fait tourner vers une autre méthode qui nous a séduite par sa rapidité et sa simplicité. Nous voulons parler de la mesure réfractométrique que nous avons pu pratiquer pour un grand nombre de nos malades, grâce à l'obligeance de Monsieur le Docteur PEYRE, chef de laboratoire à l'INSTITUT DU CANCER. Par simple lecture du chiffre réfractométrique et report aux tables de correspondance, le résultat est obtenu.

Comme nous l'avons dit plus haut, la chimie est venue corroborer ces résultats. C'est pourquoi il ne nous paraît pas inutile de signaler l'intérêt de cette méthode si rapide et si simple.

Quels malades allions-nous choisir ?

Nous avons pris comme sujets cancéreux que ceux qui ont pu être vérifiés anatomo-pathologiquement après intervention chirurgicale ou nécropsiquement. Nous avons volontairement éliminé les cas qui n'ont pas pu ainsi être prouvés d'une manière certaine comme néoplasiques. La plupart de ces sujets ont été fournis par la consultation de gastro-entérologie de l'Hôpital, donc souvent porteurs de cancers digestifs. Les autres ont été choisis dans les services de médecine et de chirurgie de l'Hôpital.

Nous pensons avoir réalisé un travail qui garde toute sa valeur au point de vue cancérologique parce que appuyé sur des faits cliniques et anatomo-pathologiques.

Les autres sujets « normaux » sont des malades médicaux ou chirurgicaux, tous choisis d'un âge variable et porteurs d'affections très différentes: hérnies, fractures, pleurésies.

Nous appellerons cas normaux les cas de malades non néoplasiques.

Les résultats et compte-rendus opératoires nous ont été transmis par notre maître Monsieur le Docteur DE VADDER, chirurgien-chef des Services de Chirurgie de l'Hôpital: qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude pour l'aide qu'il nous a ainsi apportée, et nous avoir permis d'étudier quelques malades de ses services.

CAS NORMAUX.

Observation 1. — 12 octobre 1942.

Il s'agissait d'un malade âgé de 50 ans, hospitalisé en chirurgie avec le diagnostic : hémorroïdes. Tout le reste de l'examen était par ailleurs négatif. Les résultats par la méthode chimique ont été: 74 mmlgr. par litre, une demi-heure après 71,5 ‰.

Nous avons établi la mesure du décalage protidique dans le cas présent = — 2,5.

Observation 2. — 12 octobre 1942.

Malade hospitalisé en chirurgie avec le diagnostic de « hernie bilatérale » (âgé de 42 ans).

Première mesure = 81,5.

Deuxième mesure = 82.

Moyenne de décalage : + 0,5.

Observation 3. — 12 octobre 1942.

Malade hospitalisé pour hypertrophie de la prostate: vérifié à l'intervention comme adénome banal (71 ans).

Première mesure = 72,5 ‰.

Deuxième mesure = 63,2 ‰.

Moyenne de décalage : — 9.

Pour ces trois malades, nous avons pour la mesure des protides employé la méthode chimique.

Observation 4. — Le 28 avril 1942.

Madame D. (47 ans) est hospitalisée en médecine pour ictère. Coloration uniforme des téguments, couleur jaune verdâtre. Prurit modéré. A l'examen, gros foie augmenté de volume et débordant de quatre travers de doigts, le rebord costal. Rate non perceptible. Le reste de l'examen est négatif.

Urée = 0,26. Réactions de Hay : +++.

— de Grimbert : +++.

Le 12 mai 1942: le foie ne déborde plus le rebord costal. La coloration des téguments a à peu près disparu.

La malade est de nouveau hospitalisée en septembre 1942 pour gros foie et ictère à poussées fébriles avec grand amaigrissement.

Radiographie: Pas de calculs vésiculaires.

Antécédents: Malade opérée par Monsieur le Docteur MONDOR d'un fibrome.

Le diagnostic se pose de cholécystite sclérofibromateuse ou néoplasme ? Le diagnostic de cholécystite est porté.

Mesure des protides:

Méthode chimique

92,5 ‰

95,5 ‰ 30' après

89,4 ‰ 60' après

Méthode réfractométrique

Indice	Taux protide correspondant
1,3555	114,47
1,3581	129,59
1,3554	113,89

La moyenne des deux méthodes nous a donné un décalage protidique de — 12,5. A noter cette grosse variation chez une malade hépatique.

Observation 5. — Octobre 1942.

Malade en observation dans notre service de chi-

rurgie pour image radiologique « d'ulcus prépylorique ». Examen par ailleurs négatif (malade ayant une vague histoire de gastrite). Intervention pratiquée le 24 octobre: compte-rendu: Laparatomie, pas de lésions. Fermeture.

Dosage des protides par la méthode réfractométrique:

92,38 ‰

83,65 ‰

82,50 ‰

Moyenne de décalage : — 9.

Observation 6. — 30 octobre 1940.

La malade, Mme K..., entre à l'hôpital le 31 octobre 1940.

Nous remarquons chez cette malade, où le diagnostic de néoplasme fut longtemps discuté, que notre réaction protidique nous donna une réponse exacte qui fut confirmée par la radiographie. La courbe, en effet, s'abaisse nettement.

Après maints examens, cette malade admise pour douleurs rhumatoïdes présentait le 14 avril l'état suivant : les radios ont montré d'énormes lésions de L3 et L4 (télescopage complet des deux corps vertébraux sans atteinte des disques sus et sous-adjacents). L'importance des lésions vésicales fait suspecter un néoplasme, diagnostic que semble confirmer la cystoscopie.

A signaler l'absence de paraplégie malgré l'importance des lésions vertébrales.

Le 20 mai 1941 :

Le diagnostic de néo est abandonné; les lésions osseuses n'évoluent plus. Puis en août 1942 : nouvelles douleurs de cystite, état général aggravé. Le T.V. ne montre aucune lésion vésicale.

La radio montre la fixité des lésions osseuses.

Malade décédée le 16 octobre 1942.

Examen nécropsique :

On trouve une tumeur sus-diaphragmatique à gauche, que l'examen histologique décrit : pas d'éléments tumoraux une tumeur lombaire. Histologiquement : image de tuberculose ancienne.

Poumons : histologiquement : granulations caractéristiques de tuberculose folliculaire.

Foie : cirrhose avec dégénérescence graisseuse, présence en un point de deux follicules tuberculeux atypiques.

Au niveau de L2 et L3, il existe un abcès communiquant avec la grande cavité contenant du caséum. Les deux vertèbres sont complètement creusées et friables.

Donc chez cette malade longtemps soupçonnée de néoplasme vésical et de métastase hépatique et lombaire, l'examen nécropsique et histologique, ainsi que l'évolution terminale de la maladie, ont révélé une tuberculose généralisée.

La courbe protidique a donné par la mesure réfractométrique :

75,52 °/°°

72,03 °/°°

75,52 °/°°

Décalage protidique

— 3,5

Observation 7 et 8. — 17 juillet.

Deux malades chirurgicaux.

L'un âgé de 35 ans, hospitalisé pour fracture de jambe.

Courbe protidique :

73,5 °/°°

Décalage protidique

74,5 °/°°

+ 1

L'autre malade hospitalisé pour hernie inguinale droite présente un examen général normal.

La courbe protidique par dosage chimique :

66,7 °/°°

Décalage protidique

66,7 °/°° 30' après

= 0

Observations 9 et 10.

Malade atteint d'une pleurésie (observation 9).

Courbe protidique :

83,1 °/°°

Décalage protidique

90,5 °/°°

+ 6,5

84 °/°°

Enfin notre dernier malade non néoplasique présentait un cas chirurgical extrêmement banal de fracture.

Courbe protidique (méthode de dosage chimique).

83,2 °/°°

Décalage protidique

82,3 °/°°

— 1

Pour résumer ces observations, nous emprunterons le tableau établi par Monsieur le Docteur CAMENA D'ALMEIDA, dans son article paru dans « *Paris-Médical* » :

Sérums présumés non cancéreux :

Moyenne générale de décalage protidique :

Cas	1	—	2,5
—	2	+	0,5
—	3	—	9
—	4	—	12,5 (moyenne des 2 méthodes)
—	5	—	9
—	6	—	3,5
—	7	+	1
—	8		0
—	9	+	6,5
—	10	—	1
— 29,5 MOYENNE = — 2,95			

Etude des sérums cancéreux.

Cas 1 :

Monsieur L. hospitalisé en chirurgie pour épithélioma secondaire du foie. Le diagnostic fut vérifié nécropsiquement et confirmé par l'anatomo-pathologie. La mesure des protides par la méthode réfractométrique nous a donné :

	88,40 ‰	
30' après	94,10 ‰	Taux du décalage
60' après	91,05 ‰	protidique + 5,5

Observation 2.

Madame L., opérée d'urgence, le 30 août 1942 par M. le Docteur PERRIN, chirurgien de l'Hôpital Saint-Denis, pour occlusion. Cancer du sigmoïde — on pratique alors un anus transverse.

Le 6 octobre 1942, on pratique une rectoscopie :
Assez difficile.

Premières ulcérations saignantes sur fond dur à
10 cm.

Bourgeon au-dessus. Pas de biopsie. Conclusion :
Néo recto-sigmoïdien.

Le 13 octobre, intervention pratiquée par notre
maître le Docteur DE VADDER.

Compte-rendu opératoire :

Découverte de l'anus sigmoïdien. Libération de
nombreuses adhérences entre grêle et côlon descen-
dant. Enorme masse sigmoïdienne. Ligature du bout
rectal. Opération de Hartmann. Mickulicz et tube de
Paul.

Résultat de la mesure des protides par réfracto-
métrie :

76,68 ‰

82,50 ‰

72,03 ‰

Décalage protidique : + 5,5

Observation 3.

Malade entrée le 17 janvier 1942, âgée de 71 ans.

Diagnostic : Néoplasme du type squirrhe atrophique du sein gauche. Disparition presque totale de la glande mammaire et atrophie très importante de toute la région.

La mesure des protides nous a donné par la mesure réfractométrique :

81,35 ‰

83,08 ‰

76,68 ‰

30' après

60' après

Décalage

protidique : + 2

Observation 4.

Le 26 décembre 1941 entre dans le service de chirurgie pour se faire opérer d'une hernie (?) droite (motif de son rapatriement d'Allemagne) un malade âgé de 45 ans, M. P.

L'examen ne montre pas une hernie mais bien une tumeur du cordon, allongée, assez dure, haute de 6 cm. Cette tumeur non douloureuse est devenue gênante.

On apprend d'autre part que le malade présente des troubles digestifs apparus progressivement à partir du mois d'août 1941. Appétit diminué petit à petit. Le malade présente des épisodes diarrhéiques suivis de constipation.

Au début de novembre apparurent des douleurs gastriques après le repas du soir.

Ces troubles qui se passaient en Allemagne, entraînaient souvent des vomissements.

La radiographie montre un *néoplasme de l'antrum pylorique*.

Devant le bon état général du malade et un examen, par ailleurs négatif, on se décide d'intervenir :

On trouve une masse inextirpable avec métastase sur le grand et le petit épiploon.

Un morceau d'épiploon est envoyé pour examen histologique.

Après l'exploration on incise la tumeur du cordon : pas de hernie, mais un hématome (?) organisé.

Pièce envoyée pour examen histologique.

S'agit-il d'une métastase ou d'un séminome ?

Résultat des examens :

1°) épithélioma glandulaire typique mucoïde (Institut du Cancer).

2°) Métastase épiploïque d'un épithélioma colloïde vraisemblablement digestif sans caractère de séminome. (Faculté de Médecine).

Résultat de la mesure protidique (réfractomètre) :

76,87 ‰

86,58 ‰

67,96 ‰ 30' après Décalage

59,24 ‰ 60' après protidique : + 9,5

65,05 ‰ 90' après

Pour ce malade où l'on pratiqua la mesure de la glycémie, la courbe d'hyperglycémie était parallèle à celle des protides :

0 gr. 98 ‰

2 gr.

1,37

0,98

Observation 5.

Il s'agit d'un malade hospitalisé en chirurgie :

Après rectoscopie et examen biopsique, le diagnostic de Cancer du Rectum est porté :

Mesure des protides :

62,5 ‰

64,4 ‰ 30' après Décalage de + 2

Observation 6.

Mesure chimique.

Madame L. dont nous rapportons les mesures des protides du sérum, avait présenté un néoplasme sur brûlure à la suite duquel on avait dû l'amputer du bras gauche.

On l'hospitalise en octobre 1942 pour métastase néoplasique probable du poumon gauche confirmé par la radiographie pulmonaire et plus tard par l'examen nécropsique :

Résultat des mesures :

9 heures	75,3 ‰	Décalage
10 heures	81,6 ‰	protidique + 5,5
10,30	74 ‰	

(La mesure de la glycémie que nous avons pratiquée chez cette malade suivait la même ascension).

Observation 7.

Madame G. entre à l'Hôpital :

On porte alors le diagnostic de néoplasme du larynx inopérable confirmé par l'examen laryngologique et biopsique. Nous avons pratiqué pour cette malade la mesure des protides du sérum par les méthodes réfractométrique et chimique :

Résultat de ces mesures :

1) *Réfractomètre.*

à 11 heures	87,73 ‰	Décalage
à 11 h. 30	88,90 ‰	protidique + 1

2) *Méthode d'Adnot.*

à 11 heures	84,9 ‰	Décalage
à 11 h. 30	90,1 ‰	protidique + 5
Moyenne des 2 méthodes + 3		

Observation 8.

Ce malade que nous avons vu à la consultation de gastro-entérologie, présentait un néoplasme du côlon transverse confirmé par la Radiographie.

Résultat des mesures :

8 h. 30	79,60 °/°°	
9 h.	82,50 °/°°	Décalage
9 h. 30	82,50 °/°°	protidique + 3
10 h.	82,50 °/°°	

Observation 9.

Monsieur M. se présente à l'Hôpital le 7-5-41 pour troubles digestifs typiques : douleurs post-prandiales caractéristiques. A l'examen, masse dure grosse comme une orange de la région épigastrique (pas de ganglion de Cloquet).

Malade ayant subi une gastro-entérostomie, revient le 9-4-42 : Métastase hépato-péritonéale aiguë du cancer gastrique.

Résultats des mesures réfractométriques :

8 h. 15	64,92 °/°°	
8 h. 45	66,54 °/°°	
9 h. 15	71,2 °/°°	
9 h. 45	75,42 °/°°	Décalage
1 tube vide		protidique + 10,5
11 h. 45	71,2 °/°°	

Observation 10.

Notre dernière observation rapporte le cas d'un squirrhe du sein non évolutif survenu chez une ma-

lade, Madame P., âgée de 70 ans, avec moelena et métastase hépatique probable.

Par mesure réfractométrique on obtient les résultats suivants :

70,87 ‰

71,32 ‰

30' après

Décalage protidique + 1,5

Moyenne de décalage protidique mesurant l'ampleur de « l'accrochage glucido-protidique ».

K 1 + 5,5

K 2 + 5,5

K 3 + 2

K 4 + 9,5

K 5 + 2

K 6 + 5,5

K 7 + 3

K 8 + 3

K 9 + 10,5

K 10 + 1,5

Moyenne = + 4,80

+ 48

RESULTATS

On constate, en portant le résultat de toutes ces mesures sur une courbe, des réactions bien différentes en cas de sérums cancéreux et de sérums normaux. (Consulter le tableau hors-texte emprunté à l'article de Monsieur le Docteur CAMENA D'ALMEIDA).

Toutes les courbes protidiques s'élèvent d'une façon nette et parfois très importante (observations 1, 2, 4, 6, 9). La moyenne de décalage protidique est de + 4,80 pour toutes les observations de sérums cancéreux.

Il y a bien là une sorte « d'accrochage » de la courbe protidémiq ue qui s'élève parallèlement à la courbe d'hyperglycémie.

Ce phénomène nous a paru assez constant puisque nous l'avons trouvé dans nos 10 cas de néoplasmes observés.

Nous n'avons pas retrouvé une élévation semblable de la courbe pour les sérums non cancéreux : chez ceux-ci en effet, la courbe tend à rester horizontale et le plus souvent à s'abaisser.

On voit que la moyenne portant sur 10 cas médicaux ou chirurgicaux, donnent un décalage protidique de — 2,95.

Mais cette réaction n'est pas exclusive du cancer, nous l'avons en effet, retrouvé dans quelques autres cas (K 2, 7, 9). Cependant pour les deux premiers cas en particulier l'élévation de la courbe fut presque nulle (voir tableau) avec un décalage de 0,5 et 1, et cette courbe ne semble pas avoir la même allure.

Il est bien évident que ce phénomène « d'accrochage glucido-protidique » pour si constant en ses caractères et si général qu'il nous paraisse est le témoin de telles altérations endocriniennes qu'il ne pouvait prétendre déterminer le diagnostic.

Le seul fait de l'hyperglycémie provoquée, apporte de grosses perturbations au système glyco-régulateur (REDING) et bien évidemment ces perturbations ne sont pas uniques pour les sujets cancéreux.

Sans vouloir ajouter à la liste déjà longue des réactions humorales, un procédé de diagnostic nouveau et en restant dans le simple domaine des mesures, il nous a semblé que les sérums cancéreux répondaient d'une manière particulière à cette épreuve d'hyperglycémie provoquée qui met en jeu tant d'éléments divers.

Pour Monsieur le Docteur CAMENA D'ALMEIDA :

« cette réaction particulière de l'organisme cancéreux à l'ingestion de sucre pouvait parfois donner « une orientation au clinicien » (au même titre que les mesures de glycémie, par exemple). « Peut-être même, continue l'auteur, le taux de cet « accrochage » paraît-il avoir une certaine valeur pronostique ; la plus forte réponse nous a été offerte par le sérum K 9. Métastase hépato-péritonéale d'un cancer gastrique ».

Pour nous, nous voulons insister sur le fait de la mesure réfractométrique d'un usage commode, elle donne une mesure extrêmement rapide et relativement précise avec « toute la simplicité que comporte les chiffres donnés immédiatement par quelques lectures optiques ».

Ce parallélisme des courbes protidiques et glycémiqnes, et la simplicité de la méthode réfractométrique nous a paru intéressant à signaler.

CONCLUSIONS

1) Au cours de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, la mesure du taux des protides dans les *sérums cancéreux* montre que la courbe d'hyperglycémie s'accompagne fréquemment d'une *élévation parallèle de la courbe de protidémie* : c'est à cette réaction particulière que le Docteur CAMENA D'ALMEIDA, dans son article paru dans l'hebdomadaire « *Paris Médical* » a donné le nom « d'Accrochage Glucido-Protidique ».

2) Une élévation semblable et aussi importante ne s'observe généralement pas pour les sérums non cancéreux.

3) Pour la mesure du taux des protides, dans les divers sérums, la méthode réfractométrique semble devoir retenir l'attention pour la rapidité de sa réponse par simple lecture optique de chiffres, et son assez grande précision, contrôlée par les méthodes chimiques.

Vu : le Doyen de la Faculté,
BAUDOUIN.

Vu : le Président de thèse,
PASTEUR VALLERY-RADOT.

Vu et permis d'imprimer :

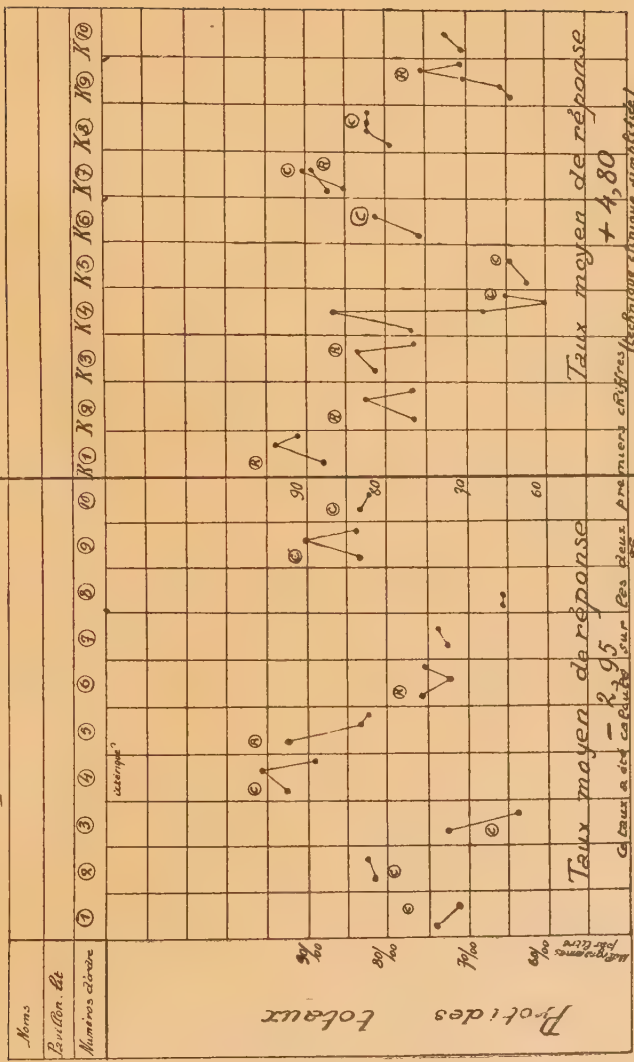
Le Recteur de l'Académie de Paris
Gilbert GIDEL

ACCROCHAGE GLUCIDO PROTIDIQUE

(après ingestion de 50 gr de glucose)

Sérum non cancéreux

Sérum cancéreux



BIBLIOGRAPHIE

- BAUDOIN. — Etude sur quelques glycémies. La glycémie expérimentale. (*Thèse Paris*, 1908).
- Les glycémies. (*Thèse de Docteur ès-Sciences, Paris*, 1918).
- *Rapport au XV^e congrès français de Médecine*, Strasbourg 2.
- BAUDOIN et LEWIN. — Une nouvelle méthode pour le dosage de petites quantités de sucre. (*Bull. Soc. Ch. Biol.*, 1927).
- BERNHARDT, ZERTSCH. — *F. Klinik. méd.*, 1924. *Klin. Woch.*, 1928.
- BIERRY et RATHERY. — Etude de quelques types de variations de glycémie protéidique. (*Communication, XV^e congrès français de médecine. Strasbourg*, 1921).
- BIERRY, RATHERY et LEVINA (Mlle). — Le sucre protéidique des cancéreux. (*Bull. Acad. des Sciences*, 4 juillet 1921).
- BIERRY et RATHERY. — Introduction à la physiologie des sucres. (Baillière, Paris, 1935).
- BLANCHETIÈRE. — *Bull. Assoc. Franç. pour étude du C.*, 1927.

BRAULT. — *Soc. Anat.*, 1894 et *Presse Méd.*, 1898 et *Arch. Gen. med.*, 1899.

BROCA. — *Traité des Tumeurs*. Paris, 1866.

CAMENA D'ALMEIDA. — *Paris Médical* « Accrochage glucido-protidique » réaction particulière du sérum cancéreux à l'hyperglycémie provoquée, 1943.

CARDONA, CAMPO et CARRASSO FORMIGUERA. — L'hyperglycémie provoquée chez les basedowiens. (*C. R. Soc. Biol.*, mars 1930).

DAVIES. — *The Lancet*, 1927, fév. 1919.

FOESTER (A.) et FOESTER (C.). — *Klinich. Woch.*

FOSSEY (Mathieu de) et ROUZAUD. — Variations des réactions glycémiques post-prandiales. (*Bull. Ass. de Méd.*, janv. 31-mars 32).

FREUND. — Sucre du sang des cancéreux. (*Allg. Wien. Med. Zeet.*, 1885).

FRIENDENWALD et GROVE. — *Amer. J. Méd. Soc. Philadelphie*, 1920 et 1922.

GOIFFOON. — *Presse Méd.*, 1925, n° 79, 1928.

GRAVILA et SPARCHEZ. — L'épreuve de l'hyperglycémie provoquée dans les cancers de l'appareil digestif et des autres organes. (*C. R. Soc. Biol.*, 1927).

INTROZZI. — *Prob. della. Nutrizione*, 1925.

KROETZ. — *Egere. de. medizin. Strahlenfsrsch.* 1926 et *Klin. Woch.*, 1929.

LABBE et NEPVEUX. — La glycémie normale et les glycémies pathologiques. (*La Médecine*, juillet 1937).

- LANE. — *Zeitsch — Geburtbsch.*, 1928.
- LENOIR, RICHEL fils, DE FOSSEY. — Etude de la glycémie dans l'ulcus et le cancer gastrique (Strasbourg, 1921).
- LENOIR, RICHEL fils, DE FOSSEY et ROUZAUD. — Variations dans les réactions glycémiques post-prandiales (*Act. méd.*, 1931).
- LENOIR, DE FOSSEY, GOIFFOON. — *XV^e Congrès France Méd. Strasbourg*, 1921.
- MEGE. — Le métabolisme glucidique chez les cancéreux. (*Thèse Paris*, 1942).
- PEYRE et SANNIÉ. — Etude physico-chimique du sang, chez les cancéreux. (*Bull. Ass. fr. étude Cancer*, 1925, t. XIV).
- POLONOWSKI. — Oxydation sulfo-chimique et bêta oxydation (*C. R. Acad. des Sciences*). Microdosage des substances réductrices : indice chromique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1922).
- POLONOWSKI et WAREMBOURG. — Détermination de l'indosé du plasma sanguin, par l'indice chromique résiduel. (*C. R. Soc. Biol.*, 1931).
- POLONOWSKI et WAREMBOURG. — L'Indice chromique résiduel, nouveau test d'insuffisance glycolytique. (*Presse Méd.*, 17 mai 1933).
- POLONOWSKI et WAREMBOURG. — Signification des hyperglycémies : hyperglycémie de surcharge, hyperglycémie d'adaptation. (*Presse Méd.*, 16 mai 1938).

- POLONOWSKI et WAREMBOURG. — Sur l'augmentation de l'indosé plasmatique au cours du diabète. (*C. R. Soc. Biol.*, 1931).
- POLONOWSKI, WAREMBOURG et MERVILLE. — Glycolise et indice chromique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1932).
- POURBAIX. — Etude sérologique du cancer et du pré cancer. (*Le Cancer, Bruxelles*, t. 111, 1930). Néoplasmes (juillet-août 1935).
- RATHERY et BINET. — La teneur du sang en sucre. (*Soc. Biol.*, 1928).
- REDIND. — Le terrain cancéreux et cancérisable. (Mason, 1932).
- ROFFO et RIVAROLA. — Le sucre sanguin chez les cancéreux. (*Mém. Méd. Exp. Buenos-Ayres*, 1923).
- ROHRENBURG. — The glycémie reaction in its relation to transportables malignants. Tumors (*Journ. of Cancer Research*, 1920).
- ROHRENBURG, BERNHARD et KRERBIEL. — A study of sugar mobilization based upon 228 human cases. (*The Am. Journ. of Méd. Sciences*, mai 1920).
- ROUSSY. — *Bull. Acad. Med. Paris*, 1922, juin 6. *Biol. Med.*, nov. 1923 et *C. R. S. B.*, 1928.
- SANNIÉ et PEYRE. — Recherches physiques et chimiques sur le sang des cancéreux. (*Progrès médical*, n° 14, avril 1926).
- SCHEHK. — *Klin. Woch.*, 1926.
- TRINCKLER. — Le sucre sanguin moyen de diagnostic dans les maladies diverses. (*Centralblatt für die medicinischen, Wissenschaften*, 1890).

WARBURG, POSENER et NEGELEIN. — *Bioch. Zeitsch*, 1924.

WAREMBOURG. — Sur la signification de l'indice chromique résiduel du plasma. (*C. R. Soc. Biol.*, avril 1931).

— Les produits du métabolisme glucidique dans le plasma. Etude chimique physiologique et clinique. (*Thèse Lille*, 1931).

